

Digitalis-Zeitalter vorbei?

Samuel Donath, Marla Frank, Antonia Hobbie, Johannes Kaminski, Lisa Kersting, Stephan Seegers, Sandy Strunk, Wiebke Tigges

Einführung

Digitoxin ist ein Herzglykosid, welches lange Zeit als Mittel der Wahl bei Herzinsuffizienz eingesetzt wurde. Herzglykoside werden durch eine negativ chronotrope und dromotrope, sowie eine positiv inotrope und bathmotrope Wirkung ausgezeichnet. Daher eignen sie sich zur Therapie einer Herzinsuffizienz oder eines Vorhofflimmerns.

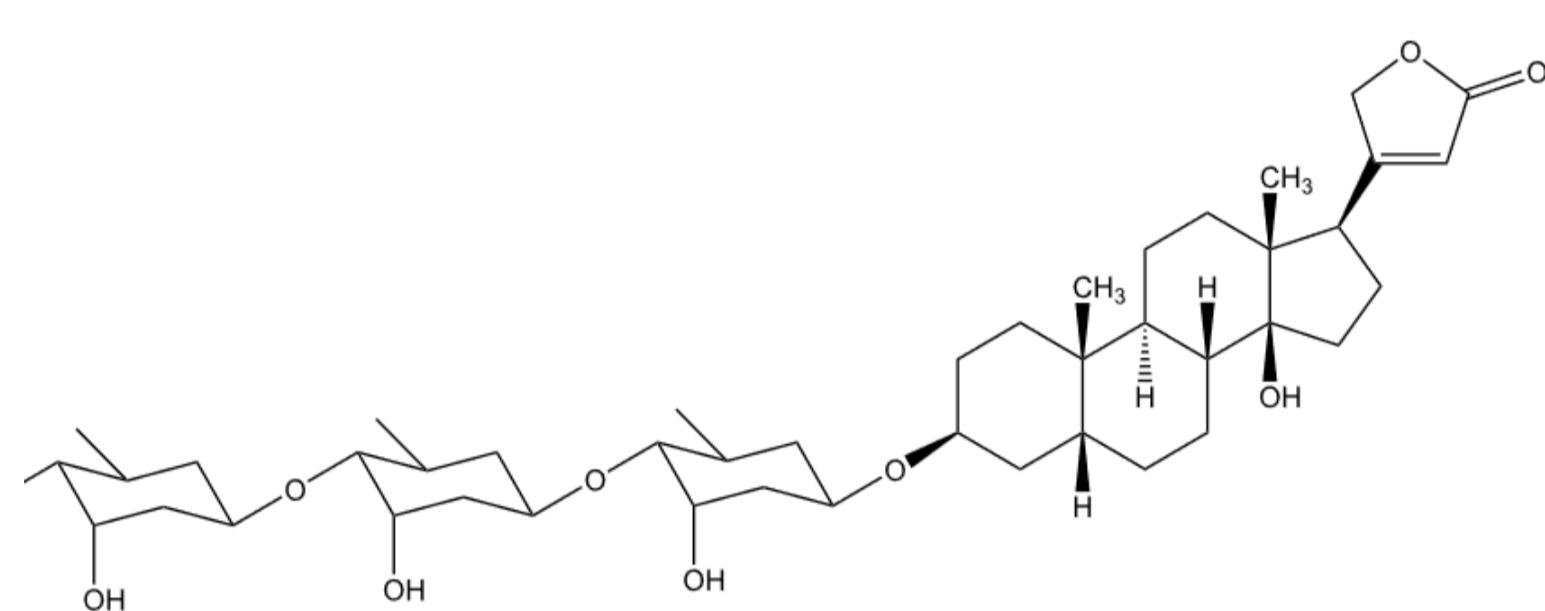


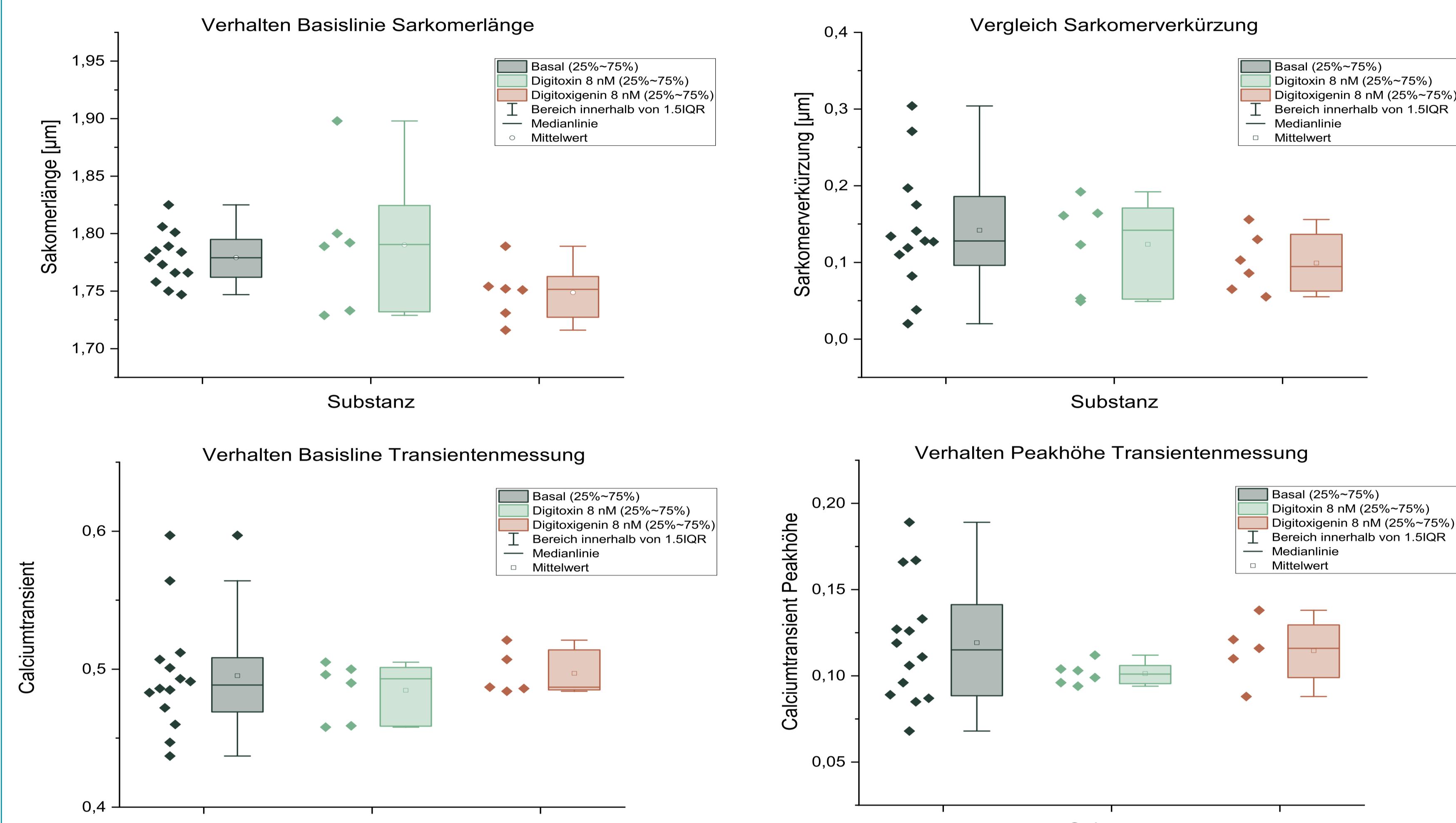
Abbildung 1: Struktur Digitoxin bzw. Digitoxigenin

Die toxische Plasmakonzentration von Herzglykosiden liegt im Nanogramm-Bereich. Besonders durch die positiv bathmotrope Wirkung kann es bei einer Überdosis jedoch schnell zu Tachyarrhythmien und Kammerflimmern kommen.

Weiterhin wirken Herzglykoside nicht prognoseverbessernd, sondern lediglich symptomverbessernd. Aus diesen Gründen nehmen die Verschreibungshäufigkeit und die Relevanz als Therapeutika der Herzglykoside immer weiter ab. [1] Im folgenden Versuch sollte daher ein Assay entwickelt werden, um Effekte auf zellulärer Ebene zu untersuchen.

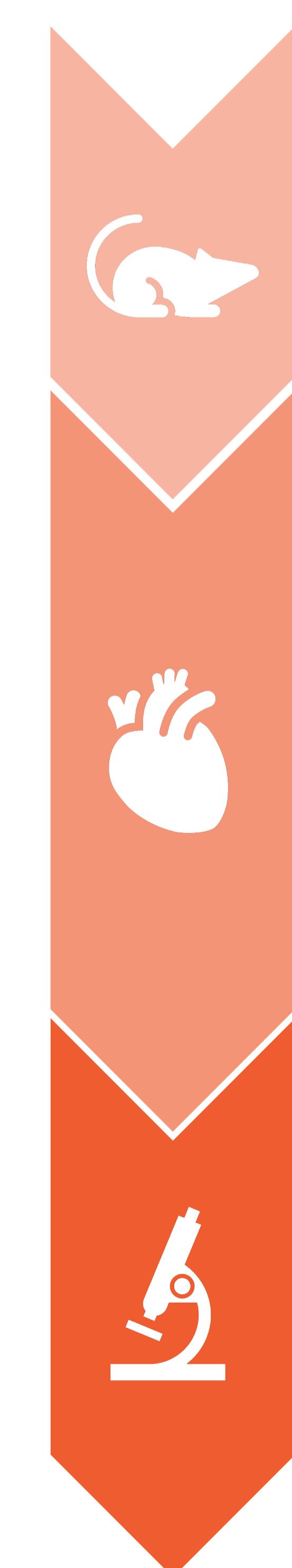
Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse graphisch dargestellt.



Im ersten Graphen (o.l.) ist die absolute Sarkomerlänge unter Basalbedingungen dargestellt. Im zweiten Graphen (o.r.) ist die Verkürzung der Sarkomere im Vergleich zum Basalniveau dargestellt. Im dritten Graphen (u.l.) ist die Absorption als Maß für die intrazelluläre Calciumkonzentration unter Basalbedingungen im Verhältnis zur Nullmessung angegeben. Im vierten Graphen (u.r.) ist die Veränderung der Absorption bei maximaler Peakhöhe im Vergleich zur Basalmessung angegeben.

Durchführung



Präparation

- Töten der Labormaus in CO₂-Kammer
- Eröffnung des Torsos
- Entnahme des Herzens

Gewinnung der Myokardzellen

- Befreiung von angrenzendem Gewebe durch Heparin
- Fixieren und kanülieren der Aorta
- Durchspülung des Herzens mit Protease/Kollagenase
- Aufnahme der Zellsuspension in Tyrode-Lösung

Calciumtransientenmessung

- Zugabe von Indo-1-pentaacetoxymethylester
- Absorptionsmessung bei 405 und 495 nm bei gleichzeitiger Stimulation
- Bildung eines Ratios der Absorption unter Stimulation und Basalbedingungen

Diskussion

Anhand der Ergebnisse ist ersichtlich, dass keine signifikante Steigerung der Calciumkonzentration, sowie keine gesteigerte Sarkomerlängenverkürzung unter Einfluss der jeweiligen Herzglykoside gemessen werden konnte. Dies ist insbesondere unter Berücksichtigung der hohen eingesetzten Konzentrationen nicht den Erwartungen entsprechend. Da die Wirkung von Digitoxin und Digitoxigenin an Kardiomyozyten von Mäusen getestet wird, sind unterschiedliche Isoformen der Na⁺/K⁺-ATPase möglich. Dies ist ein möglicher Grund, dass die Ergebnisse nicht in ihrer Vollständigkeit auf die menschliche Physiologie übertragbar sind. Zudem weist insbesondere die Basalmessung eine hohe Streuung auf. Dies ist bei den unterschiedlich eingesetzten Konzentrationen der Herzglykoside nicht der Fall. Zu berücksichtigen sind jedoch die deutlich geringere Anzahl an Messpunkten der Zellen, die den Herzglykosiden ausgesetzt sind. Um die Aussagekraft zu erhöhen, müssten deutlich mehr Messungen unter den einzelnen Bedingungen durchgeführt werden, was aufgrund des experimentellen Aufwands zeitlich nicht möglich war.



Abbildung 2: Kardiomyozyte der Maus [2]

Referenzen

- [1] <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/herzglykoside>
[2] Bramlage P. Mechanische und humorale Stimulation von kardialen Myozyten. Justus-Liebig-Universität Gießen, 2000.

Danksagungen

Wir bedanken uns herzlich bei dem Koordinatorenteam, bei den Mitarbeitern des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie des Uniklinikums Münster und unserem Mentor Dr. Fabian Herrmann. Unser besonderer Dank gilt Dr. Stefan Esch und Frau Edda Fehrmann.